

ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЬШИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ НАЛИЧИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Выявить факторы риска больших сердечно-сосудистых событий (БССС) в отдаленном периоде КШ при наличии СД 2.

Материал и методы. Проспективное наблюдение 324 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ. Пациенты разделены на 2 группы: 148 пациентов с СД 2 типа (медиана возраста — 58 лет, медиана срока отдаленного наблюдения — 1,8 года), 176 пациентов без СД и других нарушений углеводного обмена (медиана возраста — 58 лет, медиана срока наблюдения — 1,7 года). В качестве отдаленных БССС учитывались ИМ, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть. Определение свободы от БССС проводилось по методу множительных оценок Каплана-Майера. Для выявления факторов риска БССС использовалась логистическая регрессия.

Результаты. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту ($p=0,211$), медиане срока отдаленного наблюдения ($p=0,132$). У пациентов с СД 2 чаще имели место БССС (14,2% и 6,3%, соответственно, $p=0,028$). По методу Каплана-Майера построены кривые свободы от БССС в изучаемых группах, тестом Гехана-Вилкоксона выявлены различия ($p=0,013$). СССП в отдаленном периоде КШ имела место у четырех пациентов с СД (2,7%) и у двух — без СД (1,1%), $p=0,529$. По результатам многофакторного анализа предикторами БССС стали СД 2 типа (ОШ 3,30795% ДИ 1,372-7,968, $p=0,007$), женский пол (ОШ 2,75295% ДИ 1,074-7,049, $p=0,034$), независимо от возраста и почечной функции. Вероятность БССС в отдаленном периоде возрастала при увеличении длительности ИК (ОШ 1,14595% ДИ 1,024-1,280, $p=0,016$) и при снижении ФВ ЛЖ (ОШ 1,04395% ДИ 1,001-1,087, $p=0,041$). При наличии периферического атеросклероза риск отдаленных БССС увеличивался в 5,5 раз (ОШ 5,53995% ДИ 1,564-19,620, $p=0,007$) независимо от пола, возраста, ФВ ЛЖ, СКФ, приема статинов. Уровень глюкозы натощак при поступлении в стационар после КШ также оказался независимым предиктором БССС (ОШ 1,144, $p=0,037$).

Заключение. Независимыми предикторами БССС в отдаленном периоде КШ являются СД 2, женский пол, наличие периферического атеросклероза, длительность ИК, а также ФВ ЛЖ и уровень гликемии до операции.

Ключевые слова: сахарный диабет, коронарное шунтирование, периферический атеросклероз, отдаленные результаты коронарного шунтирования.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово, Россия.

Сумин А. Н.* — д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза, Безденежных Н. А. — н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Безденежных А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Иванов С. В. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sumian@kemcardio.ru

БССС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НУО — нарушения углеводного обмена, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов возникновения события, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ СКД EPI — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI, СССП — смерть от сердечно-сосудистых причин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Рукопись получена 29.08.2014

Рецензия получена 02.09.2014

Принята к публикации 09.09.2014

Российский кардиологический журнал 2015, 6 (122): 30–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-30-37>

RISK FACTORS OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN LONG-TERM PERIOD OF CORONARY BYPASS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND 2ND TYPE DIABETES MELLITUS

Sumin A. N., Bezdenezhnykh N. A., Bezdenezhnykh A. V., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To reveal the risk factors of major cardiovascular events (MCVE) in long-term period after CABG with DM2.

Material and methods. Prospective study of 324 patients with CHD after CABG. Patients were selected into 2 groups: 148 with DM2 (median age 58 y., median of long-term follow-up 1,8 y.), 176 patients without DM and another disorders of carbohydrate metabolism (median age — 58 y., median follow-up 1,7 y.). As the long-term MCVE we used MI, stroke, cardiovascular death. An estimation of the freedom from MCVE was done by the method of multiplying estimations by Kaplan-Meier. To reveal risk factors for MCVE we used logistic regression.

Results. Patients of both groups were comparable by the age ($p=0,211$), long-term outcome follow-up ($p=0,132$). Patients with DM2 had more often the MCVE (14,2% and 6,3%, respectively, $p=0,028$). By the Kaplan-Meier method we built the curves of the freedom from MCVE in the studied groups, with the test of Gehkhan-Wilkokson we found differences ($p=0,013$). MCVE in long-term period after CABG was found in 4 patients with DM (2,7%) and in two — without DM (1,1%), $p=0,529$. By the results of multifactor analysis as the predictors for MCVE were DM2 (OR 3,30795% CI 1,372-7,968, $p=0,007$), female gender (OR 2,75295% CI 1,074-7,049, $p=0,034$), not related to age or renal function. Chance of MCVE in long-term period increased

with the time of on-pump (OR 1,14595% CI 1,024-1,280, $p=0,016$) and with the decrease of LV EF (OR 1,04395% CI 1,001-1,087, $p=0,041$) with the presence of peripheral atherosclerosis the risk of long-term MCVE increased 5,5 times (OR 5,53995% CI 1,564-19,620, $p=0,007$) not related to gender, age, LV EF, GFR or statin intake. The level of fasting glucose at the moment of admittance after CABG was an independent predictor for MCVE (OR 1,144, $p=0,037$).

Conclusion. The independent predictors of MCVE in long-term post-CABG period are DM2, female gender, peripheral atherosclerosis, duration of on-pump period, EF LV and glycemia before operation.

Russ J Cardiol 2015, 6 (122): 30–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-30-37>

Key words: diabetes mellitus, coronary bypass, peripheral atherosclerosis, long-term outcomes of coronary bypass.

FCBI Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Problems SV RAS, Kemerovo, Russia.

Распространенность СД неуклонно возрастает в последние годы, что ведет к увеличению доли пациентов с СД среди больных ИБС, которым показана реваскуляризация миокарда [1, 2]. За счет улучшения периоперационного ведения больных СД непосредственные результаты КШ у них не уступают результатам пациентов без СД [3-5]. Однако в отдаленном периоде после КШ ситуация продолжает складываться не в пользу больных СД, число осложнений и смертность среди которых выше [2]. Попытки использовать стентирование коронарных артерий при многососудистом поражении у больных ИБС в сочетании с СД пока успеха не имеют, смертность в отдаленном периоде при такой тактике лечения выше, чем при КШ. Это показано как в рандомизированном исследовании FREEDOM [6], так и в опубликованных позднее мета-анализах [7, 8]. Поэтому актуальной остается задача изучения факторов, ответственных за наступление неблагоприятных исходов после КШ у больных СД. В российских условиях они могут отличаться от исследований, проведенных в западных странах из-за отличий в комплаентности пациентов, менталитете и социально-экономическом статусе. Все это послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде КШ у пациентов с ИБС при наличии СД 2 типа.

Материал и методы

Проведен анализ базы данных 667 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в период с января 2006 по ноябрь 2009гг: 317 пациентов с СД 2 и 350, не имеющих документально подтвержденных НУО, сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии. Пациенты, умершие в стационаре после КШ, исключались из дальнейшего анализа. Пациенты описанных групп были приглашены на визит в центр исследования в течение 2010 и 2011 года для сбора информации и обследования. Если пациент не имел возможности посетить центр исследования, собиралась вся возможная информация об отдаленных исходах по телефону (контакт с самим пациентом или его родственником). В случае отсутствия телефонной связи с пациентом (как правило, устаревший телефонный номер) по всем оставшимся адресам были разосланы письма с контактными данными врача-исследователя и просьбой обратиться для обследования. В итоге, информация, удовлетворительная для обработки, была получена о 347 пациентах. У 23 пациентов, ранее не имевших НУО, за период наблюдения были выявлены нарушения гликемии натощак или нарушение толерантности к углеводам, и они были исключены из дальнейшего анализа. У 12 пациентов за период наблюдения был выявлен СД 2, и они

при анализе объединены в одну группу с пациентами, у которых СД 2 был выявлен до операции, окончательный объем которой составил 148 человек (медиана возраста — 58 лет, медиана срока наблюдения — 1,8 года). Вторую группу составили пациенты, не имеющие никаких документально подтвержденных НУО (176 человек, медиана возраста — 59 лет, медиана наблюдения — 1,7 года). Диагноз СД 2 устанавливался в соответствии с критериями современной классификации. Критерии исключения из исследования — наличие НУО, кроме СД 2 типа (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, СД 1 типа и др.). Собирались вся доступная информация, включая результаты обследований за период наблюдения из амбулаторных карт и выписных эпикризов. До операции КШ проанализированы данные анамнеза, эхокардиографии, КАГ, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов. Гемодинамически значимыми считали стенозы магистральных коронарных артерий 70% и более, для ствола ЛКА — 50% и более. В качестве отдаленных БССС учитывались ИМ, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 8.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75 процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Определение свободы от БССС проводилось по методу множительных оценок Каплана-Майера. Достоверность различий при этом оценивалась тестом Гехана-Вилкоксона. Для выявления факторов риска БССС использовался логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту ($p=0,211$), медиане срока отдаленного наблюдения ($p=0,132$). В группе СД было больше

Таблица 1

Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов в выделенных группах

Показатель	I группа (СД 2 типа) n=148	II группа (без СД) n=176	p
Мужчины (n, %)	104 (70,3)	142 (80,7)	0,040
Возраст (лет, Ме [LQ;UQ])	58,0 [53,0;64,0]	59,0 [54,0;67,0]	0,211
ИМТ (кг/м ² , Ме [LQ;UQ])	29,7 [26,6;33,7]	27,6 [25,0;30,4]	<0,001
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ² , n, %)	69 (46,6)	45 (25,6)	<0,001
Артериальная гипертензия (n, %)	144 (97,3)	159 (90,3)	0,011
ИМ в анамнезе (n, %)	116 (78,4)	135 (76,7)	0,719
ОНМК в анамнезе (n, %)	11 (7,4)	16 (9,1)	0,442
Нестабильная стенокардия (n, %)	10 (8,8)	13 (8,1)	0,849
Курение (n, %)	61 (41,2)	98 (55,7)	0,009
Операции на сосудах в анамнезе			
Чрескожное коронарное вмешательство (n, %)	11 (7,4)	27 (15,3)	0,027
Вмешательство на каротидных артериях (n, %)	4 (2,7)	5 (2,8)	0,939
Вмешательство на артериях нижних конечностей (n, %)	3 (2,0)	2 (1,1)	0,517
Характеристика операции КШ			
Операция в условиях ИК (n, %)	112 (75,7)	141 (80,1)	0,336
Длительность ИК (мин, Ме [LQ;UQ])	96,0 [80,0;109,0]	85,0 [72,0;104,0]	0,016
Длительность пережатия аорты (мин, Ме [LQ;UQ])	61,5 [53,0;72,5]	57,0 [47,0;68,0]	0,032
Изолированное КШ (n, %)	139 (93,9)	158 (89,8)	0,161
Сочетанные операции (n, %)	9 (6,1)	18 (10,2)	0,161
Койко-дней в стационаре после КШ (Ме [LQ;UQ])	13 11;19	12 10,0;14,0	<0,001
EuroSCORE логистический (баллы, Ме [LQ;UQ])	2,0 [1,0;4,0]	2,0 [1,0;4,0]	0,103
EuroSCORE аддитивный (% Ме [LQ;UQ])	1,9 [1,3;2,9]	1,7 [1,0;2,7]	0,112

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 2

Лабораторные показатели в выделенных группах

Показатели		I группа (СД 2 типа) n=148	II группа (без СД) n=176	p
Общий холестерин (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	до операции	5,5 [4,8;6,8]	5,3 [4,7;6,5]	0,241
	в отдаленном периоде	4,9 [3,9;5,8]	4,6 [4,2;5,4]	0,009
Триглицериды (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	до операции	2,4 [1,4;2,8]	1,9 [1,5;2,6]	0,588
	в отдаленном периоде	1,7 [1,4;2,2]	1,1 [0,8;1,6]	0,003
Креатинин (мкмоль/л, Ме [LQ;UQ])	до операции	89,0 [83,0;107,0]	94,0 [86,0;105,0]	0,259
	в отдаленном периоде	88,5 [77,0;110,0]	92,0 [73,0;99,0]	0,003
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73м ² , Ме [LQ;UQ])	до операции	71,4 [60,3;85,4]	71,8 [61,9;82,0]	0,858
	в отдаленном периоде	68,4 [62,7;84,6]	70,3 [58,3;81,4]	0,004
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])	до операции	7,5 [6,0;9,9]	5,3 [5,0;5,7]	<0,001
	в отдаленном периоде	7,7 [6,1;9,0]	5,2 [4,7;5,6]	<0,001
Гликированный гемоглобин HbA _{1c} (% Ме [LQ;UQ])	до операции	6,5 [6,0;6,8]	-	-
	в отдаленном периоде	6,7 [6,3;7,1]	-	-
Гликемия в 1-е сутки после операции (ммоль/л, Ме [LQ;UQ])		12,9 [10,1;14,9]	9,6 [8,5;11,3]	<0,001

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

женщин (p=0,040) и чаще выявлялось ожирение (p<0,001). Группы были сопоставимы по частоте применения ИК и проведению сочетанных операций (линейной вентрикулопластики, радиочастотной абляции, коррекции клапанного порока, имплантации электрокардиостимулятора, p>0,05), но в то же время у них была большей медиана длительности ИК (p=0,016). Пациенты с СД значимо дольше находи-

лись в стационаре после КШ, нежели пациенты без нарушений углеводного обмена (p=0,006).

Предоперационные показатели общего холестерина и триглицеридов в группах не различались, а отдаленные были значимо выше в группе диабета (p=0,009 и 0,003, соответственно). Показатели СКФ СКД EPI в отдаленном периоде были ниже в I группе (p=0,004), в то время как предоперационные показа-

Таблица 3

Данные инструментальных обследований в выделенных группах

Признаки		I группа (СД 2 типа) n=148	II группа (без СД) n=176	p
Регургитация на митральном клапане (n, %)	до операции	49 (33,1)	75 (42,6)	0,079
	в отдаленном периоде	81 (54,7)	77 (43,8)	0,049
Фракция выброса ЛЖ (%; Ме [LQ;UQ])	до операции	59,0 [50,0;63,0]	60,0 [49,0;64,0]	0,622
	в отдаленном периоде	56,0 [50,0;60,0]	55,0 [46,0;61,5]	0,267
Данные дооперационных инструментальных обследований артерий				
Средняя толщина КИМ каротидных артерий (мм; Ме [LQ;UQ])		1,2 [1,2;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	0,008
Стенозы каротидных артерий $\geq 30\%$		47 (31,7)	46 (26,1)	0,265
Периферический атеросклероз		48 (32,4)	33 (18,7)	0,004
Мультифокальный атеросклероз		75 (50,7)	64 (36,4)	0,013
Результаты коронарной ангиографии				
1 сосуд*		23 (15,5)	48 (27,3)	0,010
2 сосуда		56 (37,8)	80 (45,4)	0,166
3 сосуда		68 (45,9)	46 (26,1)	<0,001
Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%		40 (27,0)	39 (22,2)	0,309

Примечание: * — количество пораженных магистральных коронарных артерий.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, КИМ — комплекс интима-медиа.

тели креатинина и СКФ СКД ЕРІ в группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Аспирин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (либо сартаны) до операции пациенты с СД 2 принимали чаще, а в отдаленном периоде — реже (рис. 1). Прием β -адреноблокаторов до операции чаще имел место среди пациентов I группы, в отдаленном периоде различий не было. Статины как до, так и после КШ, чаще принимали пациенты без СД.

По результатам КАГ до операции (табл. 3) наиболее неблагоприятное трехсосудистое поражение у пациентов с СД выявлялось чаще ($p < 0,001$). При дооперационном обследовании медиана толщины комплекса интима-медиа по результату цветного дуплексного сканирования каротидных артерий в группе диабета была значимо выше ($p = 0,008$). В то же время периферический атеросклероз по совокупности инструментальных обследований чаще выявлялся у пациентов с СД 2 ($p = 0,004$). Обращает на себя внимание высокая распространенность мультифокального атеросклероза: в группе диабета он выявлялся у 50,7% пациентов, в группе без СД — у 36,4%, $p = 0,013$.

При анализе послеоперационных осложнений (рис. 2) группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах являлась фибрилляция предсердий (15,5 и 18,8% в I и II группе, соответственно, $p = 0,445$). Периоперационный ИМ развился у 1,4% пациентов с СД и у 2,8% пациентов без СД ($p = 0,358$).

Отдаленные исходы КШ представлены в таблице 4. Общее количество БССС среди пациентов с СД 2 типа было значимо большим (14,2 против 6,3%, $p = 0,028$). По методу Каплана-Майера построены кривые свободы от БССС в изучаемых группах,

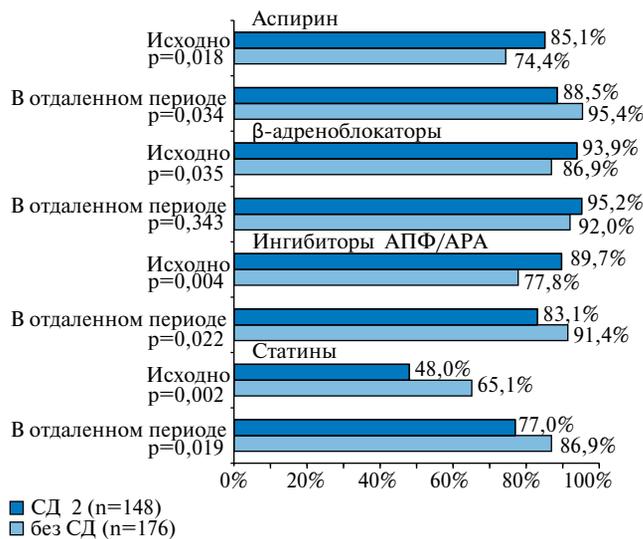


Рис. 1. Медикаментозная терапия в выделенных группах.

путем теста Гехана-Вилкоксона выявлены различия (рис. 3, $p = 0,013$).

Данные различия достигались за счет ИМ (8,1 против 2,8%, табл. 4, $p = 0,041$). По частоте ОНМК, СССП группы были сравнимыми ($p > 0,05$). Среди пациентов I группы проведено больше операций на аорте ($p = 0,038$). У пациентов с СД 2 чаще выявлялась перемежающаяся хромота ($p = 0,003$), но операции на нижних конечностях в связи с ПА проводились не чаще, чем у пациентов без СД ($p = 0,792$). Группы не различались по частоте повторных реваскуляризаций миокарда и операций на сонных артериях. Стенокардия выявлялась более чем у половины пациентов обеих групп ($p = 0,631$). Пациентов с СД 2 чаще госпитализировали по поводу кардиологической патологии



Рис. 2. Послеоперационные осложнения КШ в выделенных группах.
Примечание: p во всех случаях >0,05.

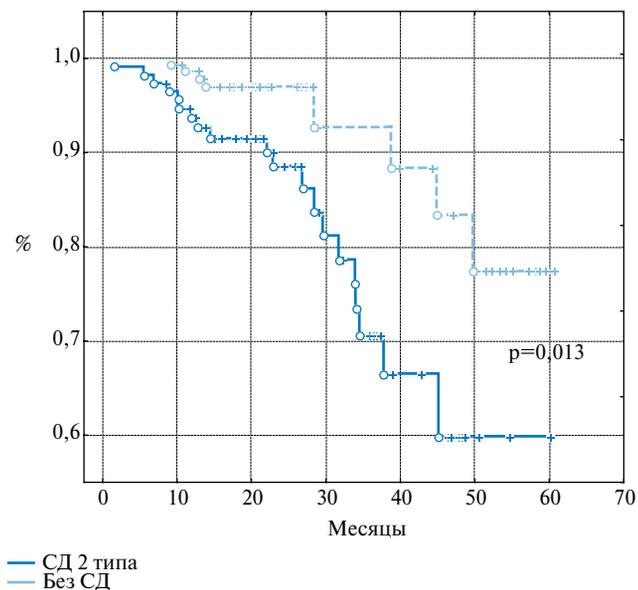


Рис. 3. Актуарные кривые свободы от больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде КШ пациентов в выделенных группах.

($p=0,012$). При анализе отдаленной летальности различий между группами не выявлено. Всего в группе СД 2 умерло 6 пациентов, в группе без диабета — 4 ($p=0,532$). СССП в отдаленном периоде КШ имела место у четырех пациентов с СД (2,7%) и у двух — без СД (1,1%, $p=0,529$). Из них в I группе причиной смерти у троих пациентов стал ИМ, у одного — декомпенсация ХСН,

во II группе развился один фатальный ИМ, одно ОНМК. В обеих группах выявлено по одному случаю смерти от онкологических заболеваний. В I группе имел место один суицид, во II — смерть от остеомиелита грудины на фоне хронической почечной недостаточности.

По результатам многофакторного анализа предикторами БССС стали женский пол (риск увеличивался более, чем в 2,5 раза, $p=0,034$); СД 2 типа (в 3,3 раза, $p=0,007$), независимо от возраста и почечной функции (табл. 5). Кроме того, вероятность БССС в отдаленном периоде возрастала при увеличении длительности ИК и при снижении ФВ ЛЖ в разных моделях. При наличии периферического атеросклероза риск отдаленных БССС увеличивался в 5,5 раз ($p=0,007$), независимо от пола, возраста, ФВ ЛЖ, СКФ, дооперационного приема статинов. Уровень глюкозы натощак при поступлении в стационар после КШ также оказался независимым предиктором БССС в одной из моделей (табл. 5, $p=0,036$).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что при наблюдении в отдаленные сроки после КШ у больных ИБС с наличием СД чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения, чем у пациентов без СД, сопоставимых по полу и возрасту. Факторами, ассоциированными с развитием такого рода осложнений, помимо систолической дисфункции, распространенности атеросклероза, длительности искусственного кровообращения и женского пола, были наличие СД и уровень глюкозы в предоперационном периоде.

Действительно, в последние годы на фоне улучшения понимания патофизиологии СД и улучшения периоперационного ведения больных с данной патологией, непосредственные результаты КШ не различаются среди больных с наличием и отсутствием данной патологии. Например, при анализе когорты из 952 пациентов, подвергшихся КШ, наличие СД не повышало риск 30-дневной смертности и риск развития больших сердечно-сосудистых осложнений. В группе СД чаще отмечались почечные осложнения (5,5% против 1,4%; $p<0,001$, $OR=4,2$), у больных без СД — реоперации по поводу кровотечений (7,9% против 4,6%; $p=0,009$, $OR=1,7$). Тем не менее, существенных различий между группами по длительности ИВЛ, частоте реинтубации, длительности пребывания в интенсивном блоке и продолжительности госпитализации не отмечено [5]. Соответственно, в настоящее время предложено не рассматривать СД как фактор риска периоперационных осложнений КШ.

Тем не менее, при длительном наблюдении после КШ у больных СД отмечается большая частота сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. Так, СД существенно ухудшал долговременное выживание после КШ по сравнению с больными без СД (через год $94,7\pm0,7\%$ и $95,4\pm0,5\%$; через пять — $81,9\pm1,4\%$ и $85,9\pm1,0\%$, соответственно, $p=0,01$) [3]

Таблица 4

Отдаленные исходы КШ в выделенных группах

Показатель	I группа (СД 2 типа) n=148	II группа (без СД) n=176	p	
Лет наблюдения (Ме [LQ;UQ])	1,8 [1,1-2,4]	1,7 [1,0-2,1]	0,132	
Месяцев наблюдения (Ме [LQ;UQ])	21,6 [13,2-29,3]	20,4 [13,8-24,5]	0,132	
Визит (n, %)	112 (75,7)	147 (84,7)	0,079	
Телефонный контакт (n, %)	36 (24,3)	29 (15,3)	0,079	
БССС (n, %)	21 (14,2)	11 (6,3)	0,028	
Анализ БССС	СССП (n, %)	4 (2,7)	2 (1,1)	0,529
	ИМ (n, %)	12 (8,1)	5 (2,8)	0,041
	ОНМК (n, %)	8 (5,4)	6 (3,4)	0,510
Месяцев от КШ до БССС (Ме [LQ;UQ])	22,0 [10,1-28,7]	21,0 [11,9-33,8]	0,416	
Ре-КШ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,6)	0,556	
Чрескожное коронарное вмешательство (n, %)	4 (2,7)	3 (1,7)	0,987	
Операции на сонных артериях (n, %)	3 (2,0)	7 (4,0)	0,491	
Операции на артериях нижних конечностей (n, %)	5 (3,4)	4 (2,3)	0,792	
Операции на аорте (n, %)	6 (4,05)	1 (0,6)	0,038	
Ампутации в связи с заболеваниями периферических артерий (n, %)	3 (2,0)	2 (1,1)	0,845	
Стенокардия (n, %)	81 (54,7)	101 (57,4)	0,631	
Перебегающая хромота (n, %)	41 (27,7)	25 (14,2)	0,003	
Анализ отдаленной летальности				
Смерть от любых причин, всего (n, %)	6 (4,1)	4 (2,3)	0,532	
Анализ СССП	ИМ (n, %)	3 (2,0)	1 (0,6)	0,679
	ОНМК (n, %)	0 (0)	1 (0,6)	0,931
	Декомпенсация ХСН (n, %)	1 (0,7)	0 (0)	0,931
Злокачественные новообразования (n, %)	1 (0,7)	1 (0,6)	0,556	
Другое (n, %)	1 (0,7)	1 (0,6)	0,556	

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, БССС — большие сердечно-сосудистые события, СССП — смерть от сердечно-сосудистых причин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

и был независимым предиктором сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении (ОР 1,29; 95% ДИ 1,14-1,46) [9]. В настоящем исследовании отмечено влияние СД на общее число сердечно-сосудистых осложнений, но не на количество летальных исходов. По-видимому, причиной такого различия является более короткий срок наблюдения.

Можно предположить, что факторами, ответственными за более частое развитие неблагоприятных исходов после КШ у больных СД являются большая распространенность коронарного и некоронарного атеросклероза [3], более быстрая облитерация венозных шунтов [10]. В настоящей работе в целом по всей когорте пациентов такими факторами также оказались снижение насосной функции сердца, длительность ИК, а также наличие СД и уровень гликемии перед КШ.

Углубленное изучение данного вопроса показало негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых событий после КШ не только наличия СД, но и нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с пациентами с нормогликемией (ОР 1,40; 95% ДИ 1,01-1,96; $p=0,045$) [11]. Среди предикторов сердечно-сосудистых осложнений после операций на сердце отмечали повышение уровня гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ при предоперационном обследовании (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1-

2,3; $p=0,02$) [12]. В систематическом обзоре 11 исследований по оценке влияния уровня гликированного гемоглобина на результаты КШ его авторы пришли к заключению, что повышенный уровень гликированного гемоглобина является строгим предиктором смертности и развития осложнений независимо от предыдущего диабетического статуса. В частности, риск летального исхода при КШ возрастал в 4 раза при уровне гликированного гемоглобина $>8,6\%$ [13]. Также предикторами сердечно-сосудистых осложнений после кардинальных операций были лабильность уровня глюкозы (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,5; $p=0,03$) и повышение среднего уровня глюкозы в первые 4 часа после операции (ОР 1,2; 95% ДИ 1,0-1,4; $p=0,03$) [12].

Одним из возможных механизмов данной взаимосвязи может быть более быстрая окклюзия шунтов при СД. Об этом заставляют думать результаты исследования Sun Y и соавт. [10], в котором изучали взаимосвязь между дооперационным уровнем глюкозы и экспрессией генов, связанных эндогенным экстрацеллюлярным матриксом в кондуите подкожной вены бедра. В группе с высоким предоперационным уровнем глюкозы отмечена повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ по сравнению с больными с низким уровнем глюкозы и контролем. Наоборот, в контроле и среди больных

Таблица 5

Предикторы больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде КШ (ИМ, ОНМК, СССП)

Вероятные предикторы	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Сахарный диабет 2 типа	3,488 (1,533-7,936)	0,001
Женский пол	3,183 (1,420-7,135)	0,005
Периферический атеросклероз	3,033 (1,355-6,788)	0,007
Глюкоза натощак до операции (при увеличении на 1 ммоль/л)	1,154 (1,007-1,322)	0,050
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,038 (1,000-1,078)	0,048
Приём статинов перед операцией	0,436 (0,189-0,967)	0,043
СКФ СКД EPI (при увеличении на каждые 5 мл/мин/1,73 м ²)	1,132 (1,002-1,263)	0,046
Длительность ИК (при увеличении на каждые 5 минут)	1,179 (1,074-1,295)	<0,001
Стенозы каротидных артерий	1,244 (0,534-2,898)	0,610
Мультифокальный атеросклероз	1,430 (0,650-3,142)	0,371
Многофакторный анализ		
Модель 1 , независимо от возраста, СКФ; p для модели =0,001		
Сахарный диабет 2 типа	3,307 (1,372-7,968)	0,007
Женский пол	2,752 (1,074-7,049)	0,034
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,043 (1,001-1,087)	0,041
Модель 2 , независимо от пола, возраста, ФВ, СКФ, приема статинов; p для модели <0,001		
Периферический атеросклероз	5,539 (1,564-19,620)	0,007
Длительность ИК (при увеличении на каждые 5 минут)	1,145 (1,024-1,280)	0,016
Модель 3 , независимо от возраста, СКФ; p для модели =0,009		
Женский пол	2,780 (1,086-7,112)	0,032
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,045 (1,003-1,089)	0,036
Глюкоза натощак до операции (при увеличении на 1 ммоль/л)	1,144 (1,038-1,324)	0,037

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СССП — смерть от сердечно-сосудистых причин, ИК — искусственное кровообращение, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОШ — отношение шансов возникновения события.

с низким уровнем глюкозы перед операцией была выше экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназа в венозном кондуите. То есть, предоперационные нарушения углеводного обмена могут способствовать пролиферативным процессам в венозном кондуите [10].

Клиническое значение настоящего исследования состоит в том, что в российских условиях нет принципиальных различий в факторах, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых осложнений после КШ у больных СД. Соответственно, одним из путей улучшения результатов КШ следует признать необходимость выявления в предоперационном периоде нарушений углеводного обмена, достижение максимальной возможной компенсации СД и тщательный контроль уровня гликемии в периоперационном периоде. Другим направлением по-прежнему следует рассматривать возможность использования стентирования коронарных артерий у больных СД, несмотря на результаты исследования FREEDOM. Об этом свидетельствуют данные недавно опубликованного мета-анализа 68 рандомизированных исследований по реваскуляризации миокарда с включением 24015 больных СД. Было показано, что в отличие от голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием первого поколения, использование кобальт-хромовых стентов, выделяющих эверолиму, не

повышало смертности в отдаленном периоде по сравнению с КШ (ОР 1,11; 95% ДИ 0,67-1,84) [14]. Еще одну возможность открывает опыт имплантации стентов с лекарственным покрытием в стенозированные венозные шунты после КШ. В исследовании при имплантации таких стентов показано, что наличие СД не влияло на число сердечно-сосудистых осложнений (21% против 15%; p=0,12) и смертность от всех причин (7,6% против 6,7%; p=0,86) [15].

Заключение

При наблюдении в отдаленные сроки после КШ у больных без СД и с наличием СД смертность была сопоставимой, а общее число БССС выше, чем у больных без СД, сопоставимых по полу и возрасту (14,2% и 6,3%; p=0,028). Среди факторов, ассоциированных с развитием таких осложнений после КШ были снижение фракции выброса левого желудочка, женский пол, наличие периферического атеросклероза, длительность ИК, а также наличие СД (ОШ 3,307; p=0,007) и уровень гликемии до операции (ОШ 1,144; p=0,037). Данные настоящего исследования подчеркивают необходимость выявления СД и тщательного контроля гликемии в периоперационном периоде для улучшения отдаленных результатов КШ.

Литература

1. Dedov I. I. Diabetes: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention. *Diabetes Mellitus*. 2010; 3: 6-13. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. *Сахарный диабет*. 2010; 3: 6-13).
2. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(39): 3035-87.
3. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2007; 6: 753-8.
4. Sumin AN, Bezdenezhnyh NA, Bezdenezhnyh AV, et al. Effect of type 2 diabetes and multifocal atherosclerosis on early outcomes of coronary artery bypass surgery. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2011; 2: 13-9. Russian (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Влияние сахарного диабета 2 типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 2: 13-9).
5. Koochemeshki V, Salmanzadeh HR, Sayyadi H, et al. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Int Cardiovasc Res J*. 2013 Jun; 7(2): 41-5.
6. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
7. Qi X, Xu M, Yang H, et al. Comparing mortality and myocardial infarction between coronary artery bypass grafting and drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014 Jun 29; 10(3): 411-8.
8. Huang F, Lai W, Chan C, et al. Comparison of bypass surgery and drug-eluting stenting in diabetic patients with left main and/or multivessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Cardiol J*. 2014 May 20. doi: 10.5603/CJ.a2014.0036. [Epub ahead of print]
9. Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RL, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun; 97(6): 2073-9.
10. Sun Y, Lin Z, Ding W, et al. Preoperative glucose level has different effects on the endogenous extracellular matrix-related gene expression in saphenous vein of type 2 diabetic patients undergoing coronary surgery. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 Jul; 11(4): 226-34.
11. Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis*. 2013 Nov; 24(7): 577-82.
12. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA_{1c} predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg*. 2014 Feb; 118(2): 277-87.
13. Tennyson C, Lee R, Attia R. Is there a role for HbA_{1c} in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Dec; 17(6): 1000-8.
14. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Aug; 7(4): 518-25.
15. Pendyala LK, Loh JP, Kitabata H, et al. The impact of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes after percutaneous coronary saphenous vein graft interventions in the drug-eluting stent era. *J Interv Cardiol*. 2014 Aug; 27(4): 391-8.